



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

CME. Akute HIV-Infektion

Pfisterer, David ; Georgi, Anna ; Günthard, Huldrych

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001601>

Other titles: CME. Acute HIV infection

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-102109>

Journal Article

Originally published at:

Pfisterer, David; Georgi, Anna; Günthard, Huldrych (2014). CME. Akute HIV-Infektion. Praxis, 103(5):247-253.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001601>

Die akute HIV- Infektion

Leitsymptome *Fieber, Pharyngitis, Exanthem und zervikale Lymphadenopathie*

Bezüglich der Manifestation des 1981 entdeckten HI-Virus ist bekannt, dass das Präsentationsspektrum von scheinbar gesunden seropositiven Individuen bis zu schwer verlaufenden opportunistischen Infektionen und ungewöhnlichen Neoplasien reicht. Im Mittel kommt es 10 Jahre nach der Infektion zum Auftreten von AIDS-definierenden Krankheiten. Weltweit sind ca. 33 Millionen Personen mit dem HI-Virus infiziert. In der Schweiz wurden 2012 645 neue HIV-Diagnosen gemeldet^{1 2}

In diesem Artikel geht es um die akute HIV-Infektion, d.h. die Symptome in der ersten Phase nach der Infektion mit HIV. Diese Symptome sind in ihrer Ausprägung und Dauer sehr unterschiedlich: 40-90% der Patienten zeigen 2-4 Wochen nach der Infektion unspezifische Symptome wie Fieber (93%), Pharyngitis (70%), makulöse Exantheme, zervikale Lymphadenopathie, Myalgien (60%), Diarrhöe, Erbrechen, Nachtschweiss oder Kopfschmerzen.³ In der Regel sind die oft abrupt auftretenden Symptome selbstlimitierend und verschwinden nach wenigen Wochen wieder. Als hinweisend, wenn auch nicht spezifisch für eine akute HIV-Infektion, gelten eine längere Dauer der grippalen Symptome in Verbindung mit mukokutanen Läsionen.⁴

Die Suchtests der vierten Generation, welche den Antikörpernachweis mit dem p24-Ag-Nachweis kombinieren, sind sehr sensitiv und meist schon positiv bei Symptompräsentation, müssen aber immer aus einer zweiten Blutprobe mittels Westernblot oder HIV-1 RNA Bestimmung verifiziert werden. Diagnostisch für eine akute HIV-Infektion ist ein negativer oder indeterminierter HIV- Westernblot (sog. Bestätigungstest) in Verbindung mit einer nachweisbaren Viruslast, oder eine Serokonversion innerhalb von 90 Tagen. Bei allen Patienten mit neu diagnostizierter HIV-Infektion sollte zusätzlich die CD4+ Zahl bestimmt werden, da diese zusammen mit der Viruslast eine wichtige prognostische Information liefert.

Insbesondere bei Patienten mit Risikoverhalten (wechselnde/ anonyme Sexualpartner, früher oder gleichzeitig durchgemachte STD, Hepatitis B und C, intravenöser Drogen-Konsum), welche sich in den Wochen nach einer möglichen Exposition mit dem Leitsymptom Fieber vorstellen, sollte differenzialdiagnostisch eine akute HIV-Infektion in Betracht gezogen werden. An eine solche sollte aber immer auch gedacht werden bei sexuell aktiven Menschen, die an einem Mononukleose ähnlichem Krankheitsbild leiden. Dies ist vor allem deshalb wichtig, weil die Viruslast im Blut und im Genitalsekret in der Anfangsphase oft sehr hoch ist und damit entsprechend die Übertragungsgefahr.

Einen besonderen Stellenwert hat die Beratung der betroffenen Patienten im Umgang mit der Krankheit. Diese sollte wenn immer möglich folgende Punkte beinhalten: Unterstützung in der Information der Kontaktpersonen durch den Patienten, Massnahmen zur Risikoreduktion bezüglich Übertragung (Safer-Sex etc.) und Verhalten in medizinischen Notfallsituationen.⁶ In der Grundversorgung tätigen Ärzten mit wenig Erfahrung mit HIV/AIDS wird eine Anbindung der Patienten an eine infektiologische Sprechstunde zur Einleitung und zum Monitoring einer ART empfohlen. Die Therapie von Primoinfekten findet in der Schweiz in der Regel im Rahmen von Studien statt.

Im Artikel verwendete Abkürzungen

AIDS	acquired immunodeficiency syndrome
ART	Anti-retrovirale Therapie
BSR	Blutsenkungsreaktion
CK	Kreatinkinase
CMV	Cytomegalie Virus
CRP	C- reaktives Protein
EBV	Epstein- Barr Virus
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HSV	Herpes Simplex Virus
LDH	Lactatdehydrogenase
PPD	purified protein derivate
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
STD	sexuell übertragbare Krankheiten



Klinik und Komplikationen

Klinik

- Fieber
- Pharyngitis
- makulöses Exanthem
- zervikale Lymphadenopathie
- Myalgien
- Diarrhöe, Erbrechen
- Nachtschweiss
- Kopfschmerzen

Komplikationen

In der Regel sind die Symptome der akuten HIV-Infektion selbstlimitierend und verschwinden nach wenigen Wochen. Ein Teil der akuten HIV- Infektionen verläuft asymptomatisch. Es können aber auch schwere neurologische Zustandsbilder mit Meningoenzephalitis auftreten. In einigen Fällen werden sogar opportunistische Infektionen wie Sooromatitis, CMV-Proktitis oder Pneumocystis jiroveci Pneumonien beobachtet.



Abklärungsstrategie

Routinelabor

Aufgrund der breiten Differenzialdiagnose zum Ausschluss anderer Erkrankungen:

- Blutbild, CRP, BSR, Kreatinin, CK, LDH, Transaminasen, Glukose, Natrium, Kalium.

Erweitertes Labor

- EBV Capsid Antigen IgM,
- CMV IgM und IgG
- HSV IgM/ PCR oder Kultur aus Ulzeration
- Influenza während Saison
- Syphilis (rapid plasma reagin, RPR).

Diagnosesichernde Untersuchungen

- HIV- Suchtest der 4. Generation (HIV IgM, IgG Antikörper in Kombination mit dem p24 Antigen), sog. „Combotest“
- HIV-1/-2 Westernblot (Bestätigungstest)
- HIV-1 RNA (RT-PCR)

Weitere Abklärungen

Im Falle einer neu diagnostizierten HIV Infektion:

- CD 4+ Zellzahl (Flow-Cytometrie)
- HIV-Genotypisierung zur Bestimmung von primärer Resistenz und des Genotyps
- Lipidstatus, Urinsediment (Standortbestimmung vor Therapiebeginn mit ART)
- Hepatitis B und C Serologie (häufige und relevante Komorbidität)
- Toxoplasma IgG, CMV IgG
- Augenärztliches Screening bez. opportunistischen Infektionen (bei Patienten mit CD4 Zellzahl < 50 Zellen /mm³)
- Tuberkulin-Test (Mantoux-Test)

Anzumerken ist hier, dass während einer akuten Infektion sowohl die CD4- Zellzahl als auch die Viruslast rasche Veränderungen zeigen, welche nicht mit der Langzeitprognose in Relation stehen.



Diagnosekriterien/Differenzialdiagnose

Diagnosekriterien

In der Frühphase einer HIV-Infektion findet häufig eine äusserst massive Virusreplikation statt. Diese Phase der Virämie manifestiert sich je nach Literatur zwischen 20-80% der Patienten mit dem Bild der akuten HIV-Infektion. Im Plasma lassen sich mittels RT-PCR in dieser Phase entsprechend eine hohe Anzahl Kopien des HI-Virus nachweisen. Der Zeitpunkt nach einer Exposition, ab dem im Plasma erstmals Antikörper gegen HIV nachgewiesen werden können, ist in erster Linie abhängig vom durchgeführten Test. HIV-Suchtests der vierten Generation können neben den HIV- 1 und - 2 Antikörpern auch das Strukturprotein p24 nachweisen, womit bereits ca. 15-20 Tagen nach Exposition ein positives Testresultat erwartet werden kann.

Ein reaktiver (oder falls sehr früh durchgeführt auch negativer) Suchtest (Combotest) in Verbindung mit einem negativen oder indeterminierter Bestätigungstest (HIV- Westernblot) und einer hohen nachweisbaren Viruslast mittels PCR ist diagnostisch für eine akute HIV-Infektion (p24 Antigen 100% Spezifität, 89% Sensitivität; HIV PCR 100% Sensitivität, 98% Spezifität).⁵

Differentialdiagnose

Gruppe der Herpesviren (EBV, CMV, HSV)

Influenza, Malaria, Dengue Fieber, Reisediarrhoe je nach Anamnese

Bei Vorliegen von Fieber und Exanthem ist die Möglichkeit einer sekundären Syphilis in Betracht zu ziehen



Therapie

Therapie

Gemäss aktuellen Richtlinien wird der Beginn einer antiretroviralen Therapie grundsätzlich empfohlen. Am Universitätsspital Zürich geschieht dies aktuell im Rahmen des klinischen Forschungsschwerpunktes (KFSP, viral infectious diseases, ZPHI study).

Des weiteren sollten die Patienten und Patientinnen, falls der Wunsch besteht, bei der Information ihrer Angehörigen unterstützt werden und Massnahmen zur Risikoreduktion bezüglich Übertragung (Safer-Sex etc.) erläutert werden. Karzinom-Screening (Mamma-, Zervix- und Kolonkarzinom) sowie Kontrolle des Impfstatus sind unabhängig von einer HIV Infektion nach aktuellen Richtlinien zu erwägen. Ein besonderes Augenmerk gilt der Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren unter antiretroviraler Therapie.

Fallbericht akute HIV-Infektion



Anamnese des Patienten

Der 77-jährige ursprünglich aus Uganda stammende, seit den 70er Jahren in der Schweiz lebende Patient stellte sich auf unserer Notfallstation vor wegen Diarrhöe, Fieber und Halsschmerzen, welche vier Wochen nach einer Heimat-Reise aufgetreten waren. Die Reise hatte er gemeinsam mit seiner Ehefrau unternommen. Eine Malaria Prophylaxe mit Lariam hatte er eingenommen. In der persönlichen Anamnese fand sich eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus. Vor ca. 10 Jahren wurde ferner wegen einer massiven unteren gastrointestinalen Blutung eine Ileozökalresektion durchgeführt.

Weg zur Diagnose/Kommentar

Die vom Patienten geschilderten Beschwerden mit dem Leitsymptom Fieber sind unspezifisch, die Differenzialdiagnose ist entsprechend breit. Aufgrund des relativ akuten zeitlichen Ablaufes erscheint eine infektiöse Ursache am wahrscheinlichsten.



Befunde des Patienten

Status

77-jähriger Patient, T 38.7 °C, AF 18/min, BD 150/90mmHg, HF 98/min. BMI 21.9 kg/m². Abdomen leicht druckdolent im rechten unteren Quadranten. Enoral leicht gerötete Rachenhinterwand. Indolente zervikale Lymphadenopathie.

Weg zur Diagnose/Kommentar

Routinelabor

Blutbild normal

Kreatinin, TSH, Elektrolyte, Glukose, ALT: normal

CRP 22mg/L (< 5 mg/L)

Weitere Befunde

Konventionelle Thoraxaufnahme: keine Infiltrate

Erweitertes Labor

Malaria-Schnelltest und im dicken Tropfen (3x): negativ.

Stuhlkulturen (Salmonella, Shigella, Campylobacter): negativ.

Blutkulturen: kein Wachstum.

Diagnosesichernde Untersuchungen

HIV- Suchtest (Combotest): reaktiv
HIV PCR: 10 Mio Kopien /ml
Anti HIV 1 und 2 (Bestätigungstest): negativ
CD4 Zellzahl 340 Zellen/ uL.

Die Basisabklärungen mittels klinischer Untersuchung, Labor und Thoraxröntgen ergeben keine Hinweise auf einen Infektfokus.

Bei positiver Reiseanamnese wird eine weitere Diagnostik im Hinblick auf eine Malaria sowie einer Reise-Diarrhöe durchgeführt, welche ebenfalls unauffällig sind.

Die epidemiologische Situation im Reisegebiet und die Klinik mit einer Mononukleose-ähnlichen Erkrankung erwecken trotz unauffälliger Anamnese bezüglich sexuellen Risikoverhaltens den Verdacht auf eine akute HIV- Erkrankung. Diese bestätigte sich mit der vorliegenden Befundkonstellation.



Therapie des Patienten

Therapie mit ART im Rahmen eines Studienprotokolls



Fragen zum Thema akute HIV- Infektion

Frage 1

Welche der folgenden Befunde kann mit einer akuten HIV-Infektion einhergehen (nur 1 Antwort ist richtig)

- a.) HIV Ag/Ak Combotest positiv, HIV-1 Western blot positiv
- b.) HIV Ag/Ak Combotest negativ, HIV PCR negativ
- c.) HIV Ag/Ak Combotest reaktiv, HIV-1 Western blot negativ, HIV PCR >10.000 Kopien/ml.

Frage 2

Welche der folgenden Symptome können im Rahmen einer akuten HIV-Infektion auftreten? (Mehrfachauswahl)

- a.) Fieber
- b.) Halsschmerzen
- c.) Diarrhöe
- d.) Nachtschweiss
- e.) Visusstörungen

Frage 3

Bei klinischem Verdacht auf eine akute HIV-Infektion kommen folgende Differenzialdiagnosen in Frage (Mehrfachauswahl)

- a.) Cryptosporidien
- b.) akute CMV Infektion
- c.) Influenza
- d.) BK- Virus
- e.) Lues

Frage 4

Im Falle einer neu diagnostizierten HIV-Erkrankung werden als weitere Abklärungen empfohlen: (Mehrfachauswahl)

- a.) Mantoux-Test
- b.) Obere Endoskopie
- c.) Lipidstatus
- d.) Hepatitis-B und -C Screening
- e.) hs- CRP

Frage 5

In welchen der folgenden Situationen ist die Indikation zur antiretroviralen Therapie gegeben bei einer akuten HIV-Infektion? (nur 1 Antwort ist richtig)

- a.) bei allen Patienten
- b.) nur bei CD-Zellzahl < 350/uL
- c.) nur bei Koinfektion mit Hepatitis B und C
- d.) nur nach Durchführung einer Resistenzprüfung
- e.) es besteht generell keine Indikation

Autoren

Dr. med. David Pfisterer, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich
Dr. med. Anna Georgi, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. med. H. Günthard, Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich

Korrespondenzadresse

Dr. med. A. Georgi
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
annakatharina.georgi@usz.ch

Bibliographie

- ¹ Bundesamt für Gesundheit, www.bag.admin.ch/hiv_aids
- ² www.unaids.com
- ³ Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996;125:257-64.
- ⁴ Sax P, Bartlett J. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate* 2013.
- ⁵ Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med.* 2001;134:25-9.
- ⁶ Kasten MJ. Human Immunodeficiency Virus: the initial physician-patient encounter. *Mayo Clin Proc* 2002;77: 957–63.

US-amerikanische Guidelines zum HIV-Management <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Interessantes Point of care decision support tool <http://smartmedicine.acponline.org>

(Antworten zu den Fragen zu akute HIV- Infektion Nr.

aus PRAXIS

Frage 1

Richtig ist Antwort c

Ein negativer oder indeterminierter HIV- Bestätigungstest in Verbindung mit einem hohen Viral-Load ist diagnostisch für eine akute HIV-Infektion.

Kommentar zu den falschen Antworten:

Ad a.) Die Befundkonstellation spricht für eine chronische HIV-Infektion mit HIV-1. b) spricht gegen das Vorliegen einer Infektion

Frage 2

Richtig sind Antworten a, b, c und d

Bis ca. 90% der Patienten zeigen 2-12 Wochen nach der Infektion unspezifische Symptome mit Fieber (93%), Pharyngitis (70%), Myalgien (60%), zervikale Lymphadenopathie, makulöse Exantheme, Diarrhöe, Erbrechen, Nachtschweiss oder Kopfschmerzen.

Kommentar zu den falschen Antworten:

Ad e.) Visusstörungen können beispielsweise im Rahmen einer CMV- Retinitis als AIDS- definierende Erkrankung auftreten

Frage 3

Richtig sind Antworten b, c und e.

Zur Differenzialdiagnose gehören die Erkrankungen der Gruppe der Herpesviren (EBV, CMV, HSV), sowie die Influenza. Bei Vorliegen von Fieber und Exanthem ist ebenfalls die Möglichkeit einer sekundären Syphilis in Betracht zu ziehen.

Kommentar zu den falschen Antworten:

Ad a.) Die Diarrhöe bei Cryptosporidien gehört zu den AIDS- definierenden Erkrankungen. Eine Verbesserung des Immunstatus durch antiretrovirale Therapie kann die Symptome vermindern.

Ad d.) Das BK-Virus gehört zu der Gruppe der Polyomaviren. Bei nierentransplantierten Patienten führt eine Infektion zum Krankheitsbild der hämorrhagischen Zystitis und der Niereninsuffizienz. Obwohl bei HIV-Patienten oft BK Virus im Urin nachgewiesen werden kann (20-60%), bleiben diese oft asymptomatisch.

Frage 4

Richtig sind Antworten a, b und c

Aufgrund des ähnlichen Transmissionsmodus sind Hepatitis B und C häufige und relevante Komorbiditäten. Unter antiretroviraler Therapie (v.a. Protease-Inhibitoren) treten gehäuft Dyslipidämien auf. Patientinnen mit HIV sind oft mit HPV infiziert und es besteht daher ein Risiko für die Entwicklung eines Zervix Karzinomes.

Kommentar zu den falschen Antworten.

Ad b.) Empfohlen wird je nach Alter ein Screening bezüglich kolorektalen Tumore. Somit wäre eine Koloskopie möglicherweise indiziert.

Ad e.) Patienten mit HIV haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Rolle des hs CRP beim Screening von kardiovaskulären Erkrankungen ist nach wie vor nicht definiert.

Frage 5

Richtig ist Antwort a

Gemäss aktuellen Leitlinien sollte allen Patienten mit einer akuten HIV-Infektion eine ART angeboten werden.

¹ Bundesamt für Gesundheit, www.bag.admin.ch/hiv_aids

² www.unaids.com

³ Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996;125:257-64.

⁴ Sax P, Bartlett J. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate* 2013.

⁵ Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS.* 2002;16:1119-29

⁶ Kasten MJ. Human Immunodeficiency Virus: the initial physician-patient encounter. *Mayo Clin Proc* 2002;77: 957–63.